

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

EP04/9835

REC'D 06 OCT 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Aktenzeichen:** 103 41 530.0

**Anmeldetag:** 09. September 2003

**Anmelder/Inhaber:** Fumapharm AG,  
6006 Luzern/CH

**Bezeichnung:** Verwendung von Fumarsäurederivaten zur  
Therapie der Herzinsuffizienz, der Hyperkeratose  
und von Asthma

**IPC:** A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. Mai 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Ebert

BEST AVAILABLE COPY

Anwaltsakte: 48 327 V  
Anmelder: Fumapharm AG

## **Verwendung von Fumarsäurederivaten zur Therapie der Herzinsuffizienz, der Hyperkeratose und von Asthma**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Fumarsäurederivaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie der Herzinsuffizienz und von Asthma.

### **Stand der Technik**

Fumarsäuredialkylester sowie Fumarsäuremonoalkylester und Salze derselben werden seit langem mit Erfolg zur Behandlung der Psoriasis verwendet. Diese Verwendung ist in einer Anzahl von Patenten beschrieben worden, siehe beispielsweise die DE-25 30 372, DE 26 21 214 oder EP-B-0 312 697.

Weiterhin beschrieben ist die Verwendung der Fumarsäuremono- und -diester zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise der Polyarthrititis oder der Multiplen Sklerose (siehe DE 197 21 099.6 sowie DE 198 53 487.6), aber auch zur Verwendung in der Transplantationsmedizin (siehe DE 198 53 487.6 und DE 198 39 566.3). Aus der DE 101 01 307.8 sowie der DE 100 00 577.2 ist außerdem die Verwendung der Fumarsäuremono- und -diester zur Behandlung NFkappaB vermittelter Erkrankungen wie die Behandlung mitochondrialer Erkrankungen bzw. als NFkappaB-Inhibitor bekannt. Alle genannten Druckschriften beschreiben Fumarsäuremono- und -diester, gegebenenfalls in Form bestimmter Salze.

Aus der DE 101 33 004.9 ist weiterhin die Verwendung von Fumarsäuremono- und -diamiden zur Therapie der genannten Indikationen bekannt. Diese Amide werden mit Aminosäuren und vorzugsweise mit bestimmten Peptiden gebildet. Schließlich sind aus der DE

102 17 314.1 Fumarsäure-Oligomere und deren Verwendung für die Therapie der genannten Erkrankungen bekannt.

Unter Asthma (auch Asthma bronchiale) versteht man eine anfallsweise hochgradige Atemnot von der mit steigender Tendenz ca. 4 bis 5 % der Bevölkerung der Industrienationen betroffen sind. Diese Atemnot beruht auf einer variablen und reversiblen Atemwegsobstruktion aufgrund eines hyperreaktiven Bronchialsystems, ausgelöst durch exogene und/oder endogene Reize. Zu diesen zählen chemische oder physikalische Provokationsfaktoren, Infektionen, Anstrengung und/oder emotionalen Faktoren. Nach längerer Krankheitsdauer treten meist Folgeerkrankungen auf wie eine chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Bronchiektasien, Atelektasen oder das Cor pulmonale bzw. eine respiratorische Herzinsuffizienz.

Als Varianten des Asthmas unterscheidet man nach der Ursache ein allergisches, infekti-  
onsbedingtes, gemischtförmiges, analgetikabedingtes, berufsbedingtes oder anstrengungs-  
bedingtes Asthma oder das Asthma cardiale (Herzasthma), Asthma nasale und Asthma  
uraemicum. Insbesondere beim Asthma cardiale kommt es zur Atemnot infolge vermehrter  
Stauung im kleinen Kreislauf bei Linksherzinsuffizienz.

Zur medikamentösen Therapie bzw. zur Linderung des Asthmas werden heute beispiels-  
weise beta-2-Sympathomimetika, Kortikosteroide, Parasympatholytika, Theophyllin, Ent-  
zündungshemmer und Antiallergika verabreicht, neben dem noch immer probaten Mittel  
schlicht den auslösenden Reiz zu vermeiden.

Auf der molekularen Ebene scheint Asthma durch eine verstärkte Aktivität von Th2-  
Lymphozyten in der Lunge gekennzeichnet zu sein, was wiederum zu einer erhöhten Aus-  
schüttung einiger Th2-Cytokine führt, welche schließlich die bekannten Merkmale des  
Asthmas wie das IgE-Isotyp Switching, die Mucusproduktion und die Rekrutierung und  
Aktivierung von Eosinophilen bewirken. Die Th2-Cytokine scheinen über den als JAK-  
STAT bekannten Signaltransduktionsweg außerdem zur Differenzierung weiterer Th2-  
Zellen zu führen, woraus sich ein selbstverstärkender Kreislauf ergibt. Ebenfalls beobach-

tet wurde eine gesteigerte Proliferation von mesenchymalen Zellen, insbesondere Zellen der glatten Muskulatur der Bronchien.

Der sogenannten JAK-STAT-Signaltransduktionsweg (JAnus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcription pathway) handelt es sich um einen Weg zur Übermittlung von durch Signalpeptide wie beispielsweise von Cytokinen an das Zellinnere bzw. den Zellkern zu übermittelnden Informationen. Die Signaltransduction verläuft über in cytoplasma vorliegende zunächst inaktive STAT-Proteine, von denen beim Menschen 7 verschiedene bekannt sind. Als Folge einer Rezeptor-Liganden-Bindung auf der Zelloberfläche werden diese STAT-Proteine rasch mittels Phosphorylierung bspw. durch die Januskinase aktiviert. Die Phosphorylierung führt zur Homo- oder Heterodimerisierung der STAT-Proteine, wobei die Dimere schnell in den Zellkern transportiert werden, dort an einen Zielpromoter binden und die Transkriptionsrate dieses Promoters drastisch erhöhen.

Unter der Herzinsuffizienz versteht man ein akutes oder chronisches Unvermögen des Herzens, bei Belastung (= Belastungsinsuffizienz) oder schon in Ruhe (= Ruheinsuffizienz) den für den Stoffwechsel erforderlichen Blutausswurf aufzubringen bzw. den venösen Rückfluß aufzunehmen. Die Insuffizienz kann als reine Links- oder Rechtsherzinsuffizienz auftreten, kann aber genauso beide Kammern betreffen.

Etiologisch lässt sich das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz auf vielfältige Ursachen zurückführen, so vor allem auf entzündliche und degenerative Myo- u. Endokardveränderungen, koronare Durchblutungsstörungen, den Myokardinfarkt und Verletzungen. In der Folge führt die Herzinsuffizienz zu Veränderungen am peripheren Kreislauf, zur Störung der Atmung insbesondere dem Asthma cardiale, der Nierenfunktion und des Elektrolytstoffwechsels, wie auch zu Ödemen und zu einer verminderten Leistungsfähigkeit der Skelettmuskulatur.

Als Indikationen werden im einzelnen unterschieden die akute Herzinsuffizienz, die energetische Herzinsuffizienz, die energetisch-dynamische und die hypodynamische Herzinsuffizienz, auch als HEGGLIN Syndrom II bezeichnet, die exzitomotorische Herzinsuffizienz,

die Herzinsuffizienz infolge von Herzrhythmusstörungen, die hypoxämische, die latente, eine primäre, eine kompensierte, eine relative oder auch die Belastungsinsuffizienz bzw. die Links(hertz)insuffizienz.

Zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz werden derzeit kontraktionsfördernde Substanzen eingesetzt, wobei zur Behandlung der chronischen Formen heute noch immer Glykoside (v.a. Digoxin u. Digitoxin) zum Einsatz kommen. Größere Bedeutung haben hier in den letzten Jahren allerdings auch die Vasodilatoren (Nitroverbindungen und Dihydralazin, Alpha-Rezeptorblocker, Calciumantagonisten und vor allem ACE-Hemmer) erlangt. Am bedeutsamsten für die Langzeittherapie sind hier die ACE-Hemmer. Weiterhin werden Diuretika eingesetzt. Akute Formen werden mit Katecholaminen eventuell auch mit Amrinon behandelt.

Bei der Hyperkeratose handelt es sich um eine krankhafte Verdickung der Haut, entweder durch vermehrte Bildung von Hornzellen oder durch verminderte Abstoßung. Sie kann familiär bedingt sein. Für die familiäre Hyperkeratose gibt es derzeit keine Behandlung.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein weiteres Mittel zur Behandlung der Hyperkeratose, der Herzinsuffizienz wie auch des Asthmas bereitzustellen. Insbesondere ist es Aufgabe der Erfindung, ein Therapeutikum für beide in deren Überlappungsbereich des Asthma cardiale bzw. der Linksherzinsuffizienz bereitzustellen. Es ist weiterhin Aufgabe der Erfindung, ein Therapeutikum für beide Indikationen je einzeln oder in deren Überlappungsbereich bereitzustellen, welches aufgrund seiner guten Verträglichkeit für die Langzeittherapie geeignet ist.

Gelöst wird die vorliegende Aufgabe durch die Verwendung von Fumarsäurederivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Asthma und/oder der Herzinsuffizienz, insbesondere beim Menschen.



### Zusammenfassung der Erfindung

In einem ersten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung von Fumarsäurederivaten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoalkylestersalzen, Fumarsäuremonoamiden, Monoamidofumarsäuresalzen, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, carbocyclischen und oxacarbocyclischen Oligomeren dieser Verbindungen sowie Mischungen derselben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Herzinsuffizienz, insbesondere der Links(herz)insuffizienz; der Angina pectoris und in der unterstützenden Reperfusionstherapie.

In einem zweiten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung von Fumarsäurederivaten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoalkylestersalzen, Fumarsäuremonoamiden, Monoamidofumarsäuresalzen, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, carbocyclischen und oxacarbocyclischen Oligomeren dieser Verbindungen sowie Mischungen derselben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, insbesondere von allergischem, infektionsbedingtem, gemischtförmigem, analgetikabedingtem, berufsbedingtem oder anstrengungsbedingtem Asthma oder von Asthma cardiale.

In einem dritten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung von Fumarsäurederivaten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoalkylestersalzen, Fumarsäuremonoamiden, Monoamidofumarsäuresalzen, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, carbocyclischen und oxacarbocyclischen Oligomeren dieser Verbindungen sowie Mischungen derselben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Hyperkeratose.

## Beschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 ist ein Balkendiagramm, welches das Ausmaß von Infarkten nach Verabreichung von DMF, Ischämie und für Kontrollen zeigt.

Fig.2 zeigt die Prozentuale Inhibition des PDGF-induzierten  $^3\text{H}$ -Thymidineinbaus in Zellen der glatten Muskulatur der Bronchien (bronchial smooth muscle cells) bei Zusatz von DMF.

## Genaue Beschreibung der Erfindung

Nach einem Aspekt derselben betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Fumarsäurederivaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma. Bevorzugt handelt es sich um ein allergisches, infektionsbedingtes, gemischtförmiges, analgetikabedingtes, berufsbedingtes oder anstrengungsbedingtes Asthma, ganz besonders bevorzugt um das Asthma cardiale

In einem zweiten Aspekt derselben betrifft die Erfindung außerdem die Verwendung von Fumarsäurederivaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Herzinsuffizienz; der Angina pectoris und in der unterstützenden Reperfusionstherapie. Bevorzugt handelt es sich um die akute Herzinsuffizienz, die energetische Herzinsuffizienz, die energetisch-dynamische und die hypodynamische Herzinsuffizienz, auch als HEGGLIN Syndrom II bezeichnet, die exzitomotorische Herzinsuffizienz, die Herzinsuffizienz infolge von Herzrhythmusstörungen, die hypoxämische, die latente, eine primäre, eine kompensierte, eine relative oder auch die Belastungsinsuffizienz bzw. die Links(hertz)insuffizienz. Ganz besonders bevorzugt handelt es sich um die Link(hertz)insuffizienz.

In einem dritten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung schließlich die Verwendung der Fumarsäurederivate zur Therapie der Hyperkeratose.

Diesen Verwendungen liegt die Erkenntnis zu Grunde, dass Fumarsäurederivate die PDGF (Platelet derived Growth Factor) induzierte STAT1-Aktivierung inhibieren. Wie oben beschrieben, ist vermutet worden, dass die STAT-Aktivierung beim Asthma zu einer Verschiebung des Cytokinmusters und letztlich zu einem Circulus vitiosus mit erhöhter Th2-Zellaktivität und den Folgen der Mucussekretion, IgE-Produktion und Rekrutierung von Eosinophilen führt (A.B. Pernis, P.B. Rothman, „JAK-STAT signalling in asthma“ in: The J. of Clin. Investigation, Vol.10, No.1, May 2002).

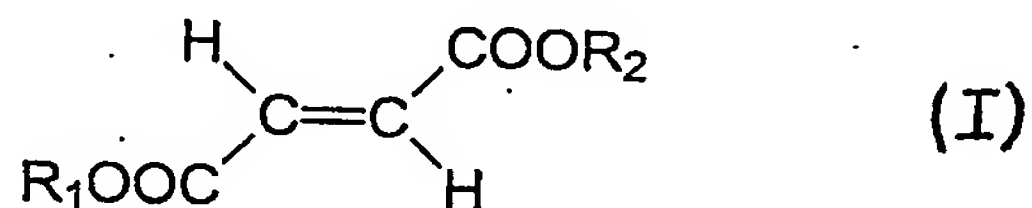
Die in der Literatur für die Substanzklasse der Fumarsäurederivate beschriebene Verschiebung des Cytokinmusters von Th1 nach Th2 (siehe die oben genannten Patentschriften) ließe eine Verstärkung dieses Circulus vitiosus erwarten. Demnach wären diese nicht zur Therapie von Asthma geeignet. Überraschenderweise hat sich nun gezeigt, dass die Fumarsäurederivate die Proliferation von Zellen der glatten Muskulatur der Atemwege inhibieren können. Dies scheint über die Inhibition des PDGF induzierbaren Transkriptionsfaktors STAT1 zu erfolgen. Konkret konnte gezeigt werden, dass Fumarsäurederivate die PDGF-induzierte STAT1-Aktivierung und die PDGF-stimulierten Thymidineinbau in BSM-(bronchial smooth muscle)-Zellen hemmen können. Ohne hieran gebunden sein zu wollen, könnte diese proliferationsinhibierende Wirkung sowohl für die Wirksamkeit der Fumarsäurederivate in der Therapie der Hyperkeratose als auch der Asthmatherapie ursächlich sein.

Bei den erfindungsgemäß zu verwendenden Fumarsäurederivaten kann es sich um eines oder mehrere handeln, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dialkylfumaraten (bzw. Fumarsäuredialkylestern), Monoalkylhydrogenfumaraten (bzw. Fumarsäuremonoalkylestern), Monoalkylesterfumarsäuresalzen (bzw. Fumarsäuremonoalkylestersalzen) physiologisch verträglicher Kationen, insbesondere Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und Übergangsmetallkationen wie Li, Na, K,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  und  $\text{Zn}^{2+}$ , Fumarsäuremonoamiden und -diamiden und deren Salzen, carbocyclischen und oxacarboyclischen Oligomeren dieser Verbindungen und Mischungen derselben.



In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Fumarsäurederivat ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus ggf. substituierten Fumarsäuredialkylestern und Fumarsäuremonoalkylestern in Form der freien Säure oder ihrer Salze und Mischungen derselben.

Ganz besonders bevorzugt verwendet man in diesem Fall der Fumarsäuredialkylester der Formel (I)



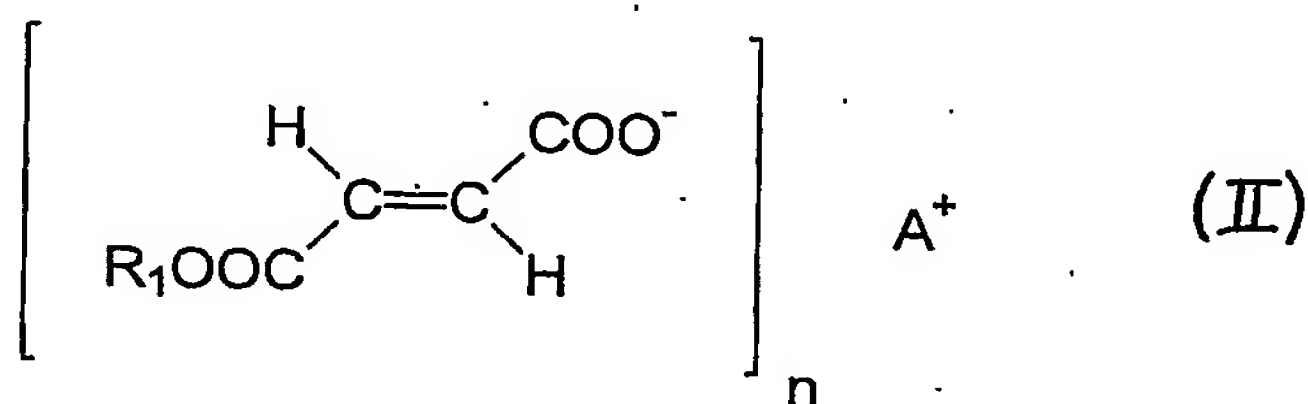
Wie sie in der DE 198 53 487.6 beschrieben sind, worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die jeweils gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen C<sub>1-24</sub>-Alkylrest oder einen C<sub>5-20</sub>-Arylrest bedeuten und diese Reste gegebenenfalls mit Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sind. Ganz besonders bevorzugt handelt es sich bei dem Dialkylfumarat um Dimethylfumarat, Diethylfumarat und/oder Methylethylfumarat.

Allgemein ist unter einer Alkylgruppe erfindungsgemäß eine gesättigte oder ungesättigte, geradkettige, verzweigte oder cyclische Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 24 Kohlenstoffatomen zu verstehen, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann. Bevorzugt handelt es sich bei einer Alkylgruppe um Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl, 2-Methoxypropyl, 3-Methoxypropyl oder 2,3-Dimethoxypropyl. Am meisten bevorzugt handelt es sich um Methyl oder Ethyl.

Unter einer Arylgruppe wird erfindungsgemäß eine gegebenenfalls substituierte Aryl-, Arylalkyl- oder Aralkylgruppe mit 5 bis 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise eine Aryl- oder Aralkylgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen verstanden. Als beispielhafte Gruppen sind hier zu nennen Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Methylphenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl und Butylphenyl, insbesondere t-Butylphenyl. Bevorzugt handelt es sich um Phenyl und Benzyl.

Die Substituenten der genannten Gruppen sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Nitro und Cyano.

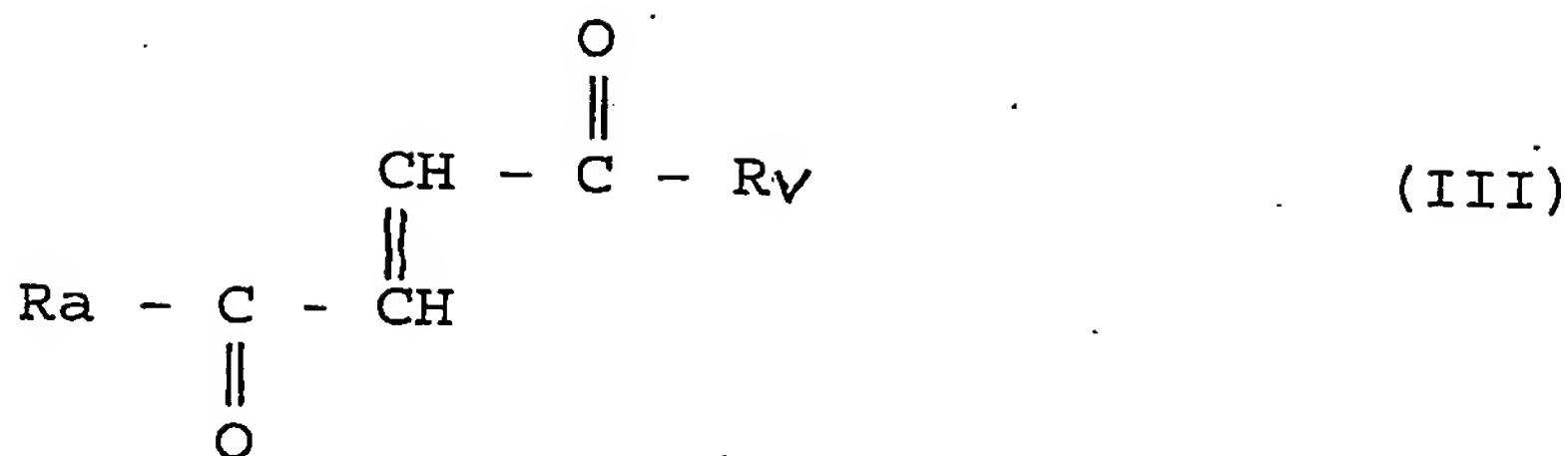
Ebenso vorteilhaft kann man Fumarsäuremonoalkylester der Formel (II) verwenden



wie sie in der DE 197 21 099.6 beschrieben sind, worin R<sub>1</sub> wie oben definiert ist; A Wasserstoff, ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation oder ein physiologisch verträgliches Übergangsmetallkation, vorzugsweise ausgewählt unter Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> und Mn<sup>2+</sup>, bedeutet und n gleich 1 oder 2 ist und der Valenz von A entspricht.

Beispielhafte Verbindungen der Formeln (I) und (II) sind der Fumarsäuredimethylester, Fumarsäurediethylester, Fumarsäuremethylethylester, Methylhydrogenfumarat, Ethylhydrogenfumarat, Calciummethylefumarat, Calciummethylefumarat, Magnesiummethylefumarat, Magnesiummethylefumarat, Zinkmethylefumarat, Zinkethylefumarat, Eisenmethylefumarat und Eisenethylefumarat. Diese können einzeln oder als Mischungen verwendet werden.

Bei den erfindungsgemäß zu verwendenden Fumarsäureamiden handelt es sich bevorzugt um diejenigen, die in der DE 101 33 004.9 beschrieben sind. Diese entsprechen der allgemeinen Formel (III)



in der

- $\text{R}_a$  für  $\text{OR}_3$  oder für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest  $-\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$  steht, worin  $\text{R}_3$  Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gegebenenfalls substituierter  $\text{C}_{1-24}$ -Alkylrest, ein Phenylrest oder  $\text{C}_{6-10}$ -Aralkylrest ist und  $\text{R}_4$  eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist, und
- $\text{R}_b$  für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest  $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$  oder einen über eine Amidbindung gebundenen Peptidrest mit 2 bis 100 Aminosäuren steht, worin  $\text{R}_5$  eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist.

Bei der Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure handelt es sich typischerweise um solche, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus den Seitenketten von Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, Citrullin, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar und Me-Gly. Bevorzugt sind die Seitenketten von Gly, Ala, Val, Ile, Leu und Me-Gly. Handelt es sich sowohl bei  $\text{R}_a$  um einen L-Aminosäurerest  $-\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$  als auch bei  $\text{R}_b$  um einen L-Aminosäurerest  $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$ , können  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  gleich oder voneinander verschieden sein. Stärker bevorzugt sind  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  gleich. Am meisten bevorzugt handelt es sich bei  $\text{R}_a$  und  $\text{R}_b$  jeweils um Glycin.

Alternativ kann es sich bei  $\text{R}_a$  um den Rest  $-\text{OR}_3$  und  $\text{R}_b$  um einen L-Aminosäurerest  $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$  bzw. einen Peptidrest handeln, wobei  $\text{R}_5$  die oben gegebene Bedeutung hat. In diesem Falle ist das Fumarsäurederivat ein Monoalkylmonoamidofumarat. Der Peptid-

rest ist bevorzugt über eine Amidbindung gebunden und weist 2 bis 100, vorzugsweise 2 bis 30 Aminosäuren auf. Der Peptidrest  $R_b$  ist am meisten bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Peptidhormonen, Wachstumsfaktoren, Cytokinen, Neurotransmittern, Neuropeptiden, Antikörperfragmenten, Gerinnungsfaktoren und Cyclosporinen sowie Derivaten und Fragmenten derselben. Bevorzugt handelt es sich bei  $R_a$  um Methoxy oder Ethoxy und bei  $R_b$  um Gly, Ala, Val, Ile, Leu und Me-Gly.

Die wie vorstehend definierten Fumarsäureamide können einzeln oder im Gemisch wie auch in Mischung mit den wie zuvor definierten Fumarsäuremono- und -dialkylestern verwendet werden.

Schließlich können auch carbocyclische oder oxacarbocyclische Fumarsäure-Oligomere verwendet werden, wie sie in der DE 102 17 314.1 beschrieben sind. Diese enthalten 2 bis 10, vorzugsweise 2 bis 6 und am meisten bevorzugt 2 - 3 von Fumarsäure und/oder deren wie oben definierten Estern und/oder Amidn abgeleitete Einheiten als wiederkehrende Einheiten. Diese Fumarsäure-Oligomere werden vorzugsweise durch (olefinische) Polymerisation der C-C-Doppelbindungen bzw. der C-C-Doppelbindungen und der Carbonylsauerstoffe der Einheiten erhalten. Vorzugsweise sind die von der Fumarsäure abgeleiteten Einheiten abgeleitet von Monomeren, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäure und den wie vorstehend definierten Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoamiden, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten und deren Salzen sowie Mischungen derselben. Stärker bevorzugt enthält das Oligomer lediglich von einem oder zwei Monomeren abgeleitete Einheiten. Am meisten bevorzugt enthält das Oligomer ausschließlich identische Monomereinheiten.

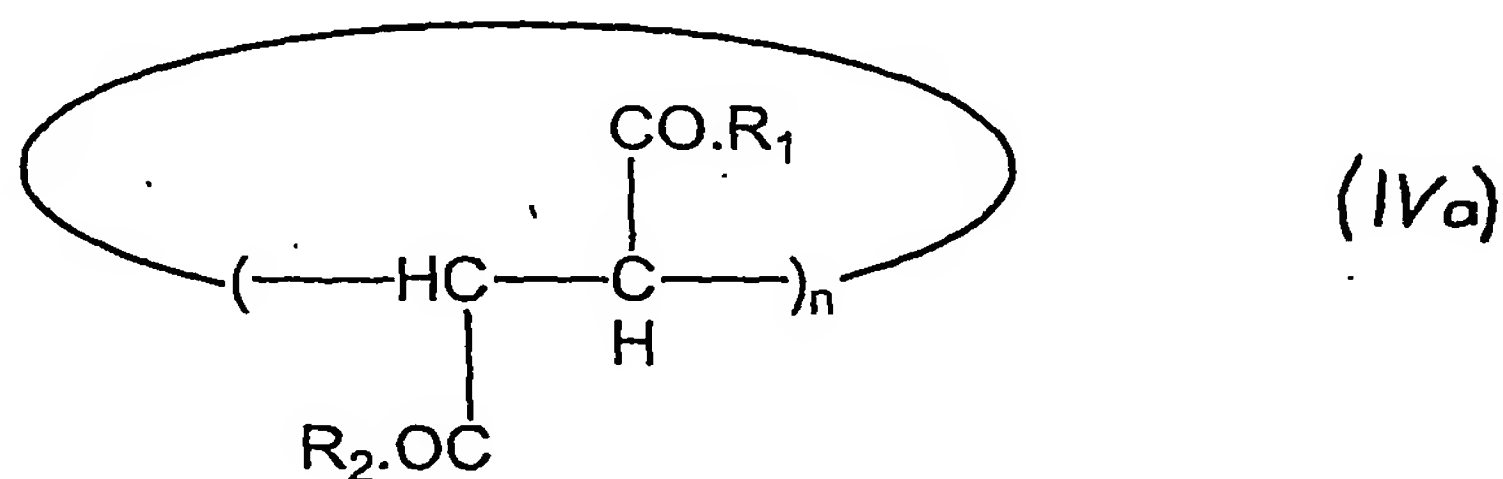
Die carbocyclischen Oligomere setzen sich aus den von der Fumarsäure abgeleiteten Einheiten dergestalt zusammen, dass die Einheiten an den C-Atomen 2 und 3 des Fumarsäureskeletts durch kovalente C-C-Bindungen so miteinander verbunden sind, dass ein carbocyclisches Oligomer entsteht. Das Oligomerrückgrat weist eine gerade Anzahl an C-Atomen auf und enthält keine anderen Monomeren und/oder Heteroatome. Dieses Rück-

grat ist an jedem C-Atom durch eine der Carbonsäure- bzw. Carbonsäureamidgruppen der Fumarsäure-Monomereinheit(en) substituiert, aus der bzw. denen es aufgebaut ist.

Die oxacarbocyclischen Oligomere setzen sich aus den Fumarsäure-Monomeren dergestalt zusammen, dass die Einheiten an den C-Atomen 1 und 3 über Etherbrücken miteinander verbunden sind. Gleichzeitig verschiebt sich die ethylenische Unsättigung von den Atomen C<sub>2</sub> und C<sub>3</sub> auf C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub>. Der Ring enthält im Falle der erfindungsgemäßen oxacarbocyclischen Oligomere also Polyoxypropen-Einheiten.

Der hier verwendete Ausdruck „Oligomer“ bezieht sich auf eine Anzahl von mindestens zwei Fumarsäure-Monomereinheiten. Das carbocyclische Fumarsäure-Oligomer enthält üblicherweise 2 bis 10, vorzugsweise 2 bis 6 und am meisten bevorzugt 2 bis 3 von Fumarsäure abgeleitete Einheiten. Bevorzugt stehen die Carbonsäure- bzw. Carbonsäureamidgruppen als Substituenten des Cyclus alle in trans-Stellung zueinander.

In einer bevorzugten Ausführungsform verwendet man ein carbocyclisches Fumarsäure-Oligomer, entsprechend der folgenden Formel (IVa):



worin die Reste R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind unter Aminresten (-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>), Aminosäureresten -NH-C(COOH)-R<sub>3</sub>, Peptidresten mit 2 bis 100 Aminosäuren, Alkoxyresten (-OR<sub>1</sub>) und einem Hydroxylrest, wobei R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> wie oben definiert sind; und n eine ganze Zahl von 2 bis 10 einschließlich ist.

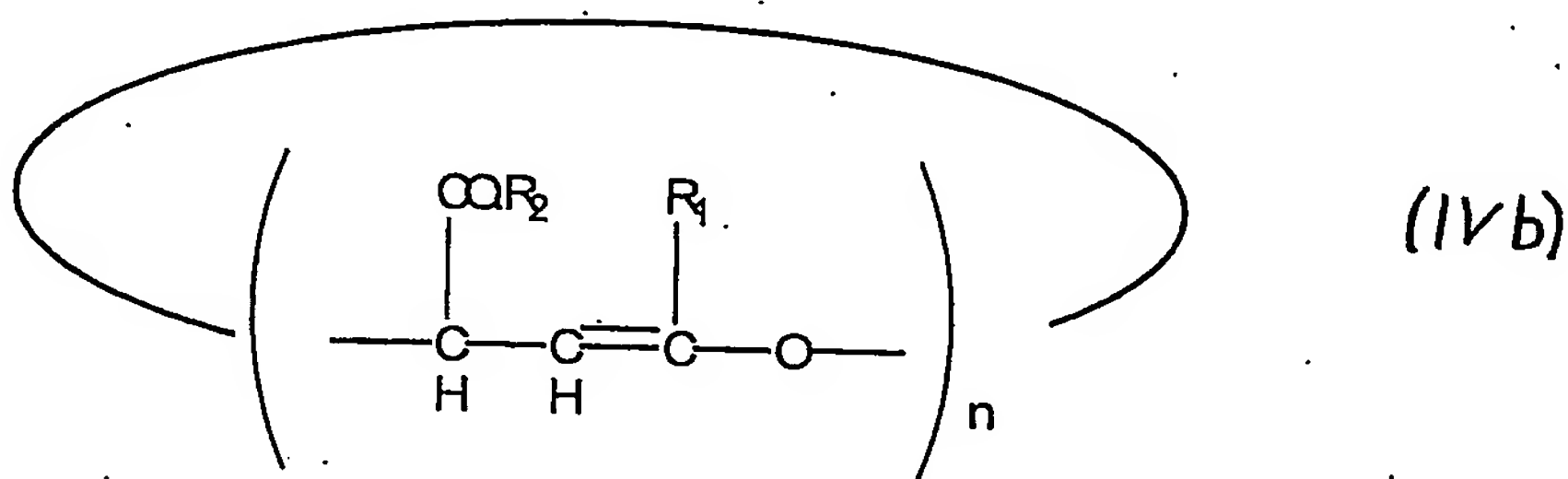
Bevorzugt sind die Reste R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> unabhängig je ein Alkoxyl- oder Hydroxylrest, wobei ganz besonders bevorzugt R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> nicht gleichzeitig Hydroxyl bedeuten. Bei dem oder



den Monomeren handelt es sich vorzugsweise also um ein oder mehrere Monoalkylhydrogenfumarat(e). In einer anderen Ausführungsform können beide Reste  $R_c$  und  $R_d$  einen Alkoxyrest  $-OR_1$  darstellen, der noch bevorzugter identisch ist. In diesem Fall handelt es sich bei dem oder den Monomeren um Dialkylfumarate.

Ganz besonders bevorzugt verwendet man gemäß dieser Ausführungsform das r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(alkoxycarbonyl)cyclobutan oder das r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(alkoxycarbonyl)cyclohexan, vorzugsweise das r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan bzw. das r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan.

Alternativ kann man das oxacarbocyclische Oligomer der Formel (IVb) verwenden:



worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben definiert sind, und  $n$  eine ganze Zahl von 2 bis 10 einschließlich ist.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Fumarsäurederivate können gemäß bekannter Verfahren hergestellt werden wie sie beispielsweise beschrieben sind in der DE 197 21 099.6, der DE 101 33 004.9 oder der DE 102 17 314.1. Der Inhalt dieser Veröffentlichungen wird durch Bezugnahme herein aufgenommen.

Das Arzneimittel kann in für die orale, rektale, transdermale, dermale, ophtalmologische, nasale, pulmonale oder parenterale Applikation geeigneter Form vorliegen. Vorzugsweise ist das Arzneimittel für die orale Verabreichung geeignet. Es kann dann in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulat, Trinklösungen, Liposomen, Nanopartikeln, Nanokapseln, Mikrokapseln, Mikrotabletten, Pellets oder Pulvern sowie in Kapseln oder Sa-

chets gefülltem Granulat, in Kapseln oder Sachets gefüllten Mikrotabletten, in Kapseln oder Sachets gefüllten Pellets, in Kapseln oder Sachets gefüllten Nanopartikeln oder in Kapseln oder Sachets gefülltem Pulver vorliegen. Vorzugsweise liegt das Arzneimittel in Form von Nanopartikeln, Mikropellets oder Mikrotabletten vor, die ggf. in Sachets oder Kapseln abgefüllt sein können

Bevorzugt können alle festen oralen Dosisformen mit einer magensaftresistenten Beschichtung versehen sein. Diese kann beispielsweise auf den Tabletten, Mikrotabletten Mikropellets etc. aufgebracht sein, kann aber auch auf diese enthaltenen Kapseln aufgetragen werden.

Die erfindungsgemäßen oralen Arzneimittelformen können grundsätzlich nach der klassischen Tablettiermethode aber auch über Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und über die Sprühtrocknungsmethode hergestellt werden. Ein magensaftresistenter Überzug kann, falls gewünscht, nach bekannten Verfahren in einem klassischen Dragierkessel aufgelegt oder aufgesprüht sowie in einer Wirbelschichtapparatur aufgetragen werden. Nach beendeter Trocknung kann anschließend in der gleichen Apparatur ein Filmcoat aufgebracht werden.

Bevorzugt werden die Fumarsäurederivate zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung gemäß der Erfindung in einer solchen Menge eingesetzt, dass diese pharmazeutische Zubereitung pro Dosisseinheit eine Menge von einem oder mehreren Fumarsäurederivat(en) enthält, die einer Menge von 1-500 mg, vorzugsweise 10-300 mg und am meisten bevorzugt 10-200 mg Fumarsäure entspricht bzw. äquivalent ist.

Bei parenteraler Verabreichung über Injektion (i.v., i.m. s.c., i.p.) liegt die Zubereitung in hierfür geeigneter Form vor. Es können alle üblichen flüssigen, für die Injektion geeigneten Träger verwendet werden.

Das erfindungsgemäß herzustellende Arzneimittel kann nach einer bevorzugten Ausführungsform einzeln oder im Gemisch enthalten: 10-500 mg Dialkylfumarat, insbesondere

Dimethylfumarat und/oder Diethylfumarat, 10-500 mg Calciumalkylfumarat, insbesondere Calciummethylfumarat und/oder Calciumethylfumarat, 0-250 mg Zinkalkylfumarat, insbesondere Zinkmethylfumarat und/oder Zinkethylfumarat, 0-250 mg Alkylhydrogenfumarat, insbesondere Methylhydrogenfumarat und/oder Ethylhydrogenfumarat und 0-250 mg Magnesiumalkylfumarat, insbesondere Magnesiummethylfumarat und/oder Magnesiumethylfumarat, wobei die Summe der genannten Mengen einem Äquivalent von 1 bis 500 mg, vorzugsweise 10 bis 300 mg und am meisten bevorzugt 10 bis 200 mg Fumarsäure entspricht.

Ganz besonders bevorzugt verwendete Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten ausschließlich Dimethylfumarat in einer Menge von 10 bis 300 mg.

Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform liegt die pharmazeutische Zubereitung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets vor. Diese weisen vorzugsweise eine Größe bzw. einen mittleren Durchmesser von  $\leq 5000$  Mikrometer, bevorzugt 300 bis 2500 Mikrometer auf, insbesondere 300 bis 1000 Mikrometer für Pellets und 1000 bis 2500 Mikrometer für Mikrotabletten. Durch Verabreichung der Fumarsäurederivate in Form von Mikrotabletten, die erfindungsgemäß bevorzugt ist, lassen sich die bei der Verabreichung von herkömmlichen Single-Unit-Dose-Tabletten nicht auszuschließenden gastrointestinalen Reizungen bzw. Nebenwirkungen weiter verringern. Dies beruht vermutlich darauf, dass sich die Mikrotabletten, vorzugsweise magensaftresistente Mikrotabletten, im Magen bereits verteilen und somit portionsweise in den Darm gelangen, wo die Wirkstoffe bei insgesamt gleicher Dosierung in lokal kleineren Dosen freigesetzt werden. Dadurch lässt sich wiederum die lokale Reizung der Darmepitelzellen vermeiden, woraus die bessere Magen-Darmverträglichkeit der Mikrotabletten gegenüber herkömmlichen Tabletten resultiert.

### Herstellungsbeispiele

Im Folgenden werden zur Erläuterung der erfindungsgemäßen Verwendung verschiedene Beispiele für die Herstellung bevorzugter Arzneimittel gegeben. Die Beispiele sollen die vorliegende Erfindung lediglich veranschaulichen, diese jedoch nicht einschränken.

#### Beispiel 1

**Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug, enthaltend 100,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 78 mg Fumarsäure.**

10 kg Monomethylfumarat-Ca-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 21 kg Stärkederivat (STA-RX 1500®), 2 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®), 0,6 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25), 4 kg Primogel®, 0,3 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil®).

Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2 %-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80 % Talk, 10 % Kieselsäure und 10 % Magnesiumstearat.

Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10,0 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode.

#### Magensaftresistenz

Es wird eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP®50) in einem Lösungsmittelgemisch von 2,50 l demineralisiertem Wasser,

13 l Aceton Ph.Helv. VII und 13 l Ethanol (94 Gewichtsprozent) gelöst und die Lösung mit 0,240 kg Rizinusöl (Ph.Eur. II) versetzt. Die Lösung wird im Dragierkessel auf traditionelle Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgelegt oder aufgesprüht.

Nach entsprechender Trocknung wird anschließend der Filmüberzug angebracht. Dieser setzt sich zusammen aus einer Lösung von Eudragit E® 12,5 % 4,8 kg, Talcum Ph. Eur. II 0,34 kg, Titan (VI)-oxid Cronus RN 56® 0,52 kg, Farblack ZLT-2 blau (Siegle) 0,21 kg und Polyethylenglycol 6000 Ph.Helv. VII 0,12 kg in einem Lösungsmittelgemisch von 8,2 kg 2-Propanol Ph.Helv. VII, 0,06 kg Glycerintriacetat (Triacetin®) und 0,2 kg Aqua demineralisata. Nach homogener Verteilung im Dragierkessel oder Wirbelschichtbett wird getrocknet und auf übliche Weise poliert.

### Beispiel 2

**Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 86,5 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 110,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure.**

8,65 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 11 kg Dimethylfumarat werden mit einem Gemisch bestehend aus 15 kg Stärke, 6 kg Lactose Ph. Helv. VII, 2 kg mikrokristalliner Cellulose (Avicel®), 1 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon®25) und 4 kg Primogel® intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert.

Das gesamte Pulvergemisch wird mit einer 2 %-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon®25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,35 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®), 0,5 kg Magnesiumstearat und 1,5 kg Talkum Ph. Helv. VII. Das homogene Gemisch wird anschließend in entsprechende Kapseln in Portionen von 500,0 mg abgefüllt, welche abschließend auf übliche Weise mit einem magensaftresistenten Überzug, bestehend aus Hydroxypropylethylcellulosephatalat und Rizinusöl als Weichmacher, versehen werden.



Beispiel 3

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 87,0 Monoethylfumarat Ca-Salz, 120 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat Zn-Salz, entsprechend insgesamt 164 mg Fumarsäure ("Forte"-Tabletten).

8,7 kg Monoethylfumarat Ca-Salz, 12 kg Dimethylfumarat, 0,5 kg Monoethylfumarat Mg-Salz, 0,3 kg Monoethylfumarat Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug, etc.) homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 18 kg Stärkederivat (STA-RX 1500), 0,3 kg Cellulose mikrokristallin (Acivel PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon 120), 4 kg Primogel, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,5 kg Magnesiumstearat und 1,5 kg Talkum. Das Pulvergemisch wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepresst.

Der magensaftresistente Überzug in einer Wirbelschichtapparatur aufgebracht. Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird portionsweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP 50), in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13 l, Ethanol 94 Gewichtsprozent denaturiert mit 2 % Keton 13,5 l und Aqua demineralisata 2,5 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl 0,240 kg zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgetragen.

Filmcoat: Nach beendeter Trocknung wird anschließend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,340 kg, Titan (VI)-oxid Cronus RN 56 0,4 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5 % 4,8 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,12 kg in einem Lösungsmittelgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,17 kg, Aqua demineralisata 0,2 kg und Glycerintracetat (Triacetin) 0,6 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden auf ihre Inhaltsstoffe analysiert und anschließend in Hartgelantine-Steckkapseln zu entsprechendem Nettogewicht eingefüllt und verschlossen.

#### Beispiel 4

#### **Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 120,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend 96 mg Fumarsäure**

12 kg Dimethylfumarat werden zerkleinert, und mittels eines Siebes 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 17,5 kg Stärkederivat (STA-RX® 1500), 0,30 kg Cellulose mikrokristallin (Avicel® PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon® 120), 4 kg Primogel®, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil®). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2 %-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,5 kg Mg-Stearat und 1,5 kg Talkum.

Das Pulvergemisch wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepresst.

Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird hier bspw. portionenweise eine Lösung von 2,25 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat® HP 50) in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13 l, Ethanol (94 Gew.-% denaturiert mit 2 % Keton) 13,5 l und Aqua demineralisata 1,5 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl (0,24 kg) zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgetragen.

Nach beendeter Trocknung wird anschließend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,34 kg, Titan-(VI)-oxid Cro-nus RN 56 0,4 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5 % 4,8 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,12 kg in einem Lösungsmittelgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,17 kg, Aqua demineralisata 0,2 kg und Glycerintriacetat (Triacetin) 0,6 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden auf ihre Inhaltsstoffe analysiert und anschließend in Hartgelatine-Steckkapseln zu entsprechendem Nettogewicht eingefüllt und verschlossen.

#### Beispiel 5

**Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 120,0 mg Diglycinfumarsäurediamid, entsprechend 96 mg Fumarsäure**

12 kg Diglycinfumarsäurediamid werden zerkleinert und wie oben homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 23,2 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel® PH 200), 3 kg Croscarmellose Natrium (AC-Di-SOL-SD-711), 2,5 kg Talkum, 0,1 kg Siliciumdioxid wasserfrei (Aerosil® 200) und 1 kg Mg-Stearat. Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt und homogen gemischt. Das Pulvergemisch wird anschließend mittels Direkttablettierung zu gewölbten Tabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepreßt.

Anschließend wird eine Lösung von 0,94 Eudragit® L in Isopropanol hergestellt, die zusätzlich 0,07 kg Dibutylphthalat enthält. Diese Lösung wird auf die Tablettenkerne aufgesprüht. Danach wird eine Dispersion von 17,32 kg Eudragit® L D-55 und einer Mischung aus 2,8 kg Mikrotalkum, 2 kg Macrogol 6000 und 0,07 kg Dimeticon in Wasser hergestellt und auf die Kerne aufgesprüht.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend auf ihre Inhaltsstoffe analysiert und in Hartgelatine-Steckkapseln zu entsprechendem Nettogewicht eingefüllt und verschlossen.

#### Beispiel 6

**Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 60,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 30,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan**

6,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 3,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 18,00 kg Stärkederivat (STA-RX 1500), 0,30 kg Cellulose mikrokristallin (Avicel PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon 120), 4,00 kg Primogel, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und mittels eines Siebs 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,50 kg Mg-Stearat und 1,50 kg Talkum. Das Pulvergemisch wird anschließend auf üblicher Weise zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepresst.

Der magensaftresistente Überzug wird in einem klassischen Dragierkessel aufgelegt. Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird portionsweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCCP Pharmacoat HP 50), in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13,00 l, Ethanol 94 Gewichtsprozent denaturiert

mit 2% Keton 13,50 l und Aqua demineralisata 2,50 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl 0,240 kg zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgetragen.

Filmcoat: Nach beendeter Trocknung wird anschließend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,340 kg, Titan (VI)-oxyd Cronus RN 56 0,400 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5% 4,800 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,120 kg in einem Lösungsgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,170 kg, Aqua demineralisata 0,200 kg und Glycerintriacetat (Triacetin) 0,600 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden auf wirksame Inhaltsstoffe analysiert und anschließend in Hartgelatine-Steckkapseln zu entsprechendem Nettogewicht eingefüllt und verschlossen.

#### Beispiel 7

**Herstellung einer Suspension zur parenteralen Applikation, enthaltend 60,0 mg r-1, t-2, c-3, t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 30,0 mg r-1, t-2, c-3, t-4, c-5, t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan**

<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>mg/ml</u>
r-1, t-2, c-3, t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan	60.00
r-1, t-2, c-3, t-4, c-5, t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan	30.00
Methylcellulose	0.25
Natriumcitrat, Dihydrat	30.00
Benzylalkohol	9.00
Methylparaben	1.80
Propylparaben	1.20
Wasser für Injektionszwecke	q.s.a.d. 1.00



Unter Verwendung von Standard-Techniken werden die oben genannten Inhaltsstoffe zu einer parenteralen Suspension verarbeitet.

### Anwendungsbeispiele

#### Beispiel A

##### **In-vivo Daten zur Therapie der Herzinsuffizienz mit DMF am Modell der Ratte**

Im vorliegenden Experiment wurden die Effekte von Dimethylfumarat am Modell der akuten Ischämie und Reperfusion der Ratte untersucht. Hierzu wurden gesunde männliche Ratten in drei Gruppen à je 17 Tiere eingeteilt. In den Versuchen wurde am offenen Herzen über 45 Minuten eine Ischämie durch Occlusion einer Arterie verursacht und anschließend für 120 Minuten reperfundiert. Schließlich wurde durch Reocclusion ein Myokardinfarkt ausgelöst und die Risikofläche durch Färbung mit Phthalocyaninblau bestimmt.

Die Verabreichung der Testsubstanz erfolgte i.v. am Beginn der ersten Occlusion. Die Kontrollgruppe erhielt dabei 0,02 % DMSO (0,5 ml/kg Körpergewicht), die DMF Gruppe 10 mg Dimethylfumarat in 0,02 % DMSO (0,5 ml/kg Körpergewicht). In der zweiten Gruppe wurden die Tiere ischaemisch praekonditioniert (2 mal je 5 Minuten Ischämie und Reperfusion).

Die Ergebnisse sind in Fig.1 dargestellt. Evident limitierten sowohl Dimethylfumarat (DMF), wie auch die ischaemische Praekonditionierung (IPC) die Infarktgröße in unseren Experimenten statistisch signifikant, wobei das Risikogebiet bei allen 3 Gruppen ähnlich war. Die Daten belegen somit, dass das verwendete Dimethylfumarat, die Infarktgröße signifikant verringern kann und somit einer Herzinsuffizienz vorbeugen kann.

#### Beispiel B

##### **Klinische Wirksamkeit bei Hyperkeratose**

Um die Wirksamkeit der Fumarsäuretherapie für die Behandlung der Hyperkeratose zu untersuchen, wurde ein Patient mit familiärer Hyperkeratose mit dem Fumarsäurepräparat gemäß Beispiel 3 als Single Unit Dose Tabletten behandelt, das unter Bezeichnung Fumaderm® von der Anmelderin vertrieben wird.

Die vorläufigen Ergebnisse dieses Versuchs zeigen eine unerwartete Besserung unter Fumarsäuretherapie. Insbesondere wurde die Dicke der Hornhaut bis zu 50 % verringert.

### Beispiel C

#### **Inhibition der PDGF induzierten Thymidin-Einbaus.**

BSM-(bronchial smooth muscle)-Zellen wurden in RPMI, 0,3 % Albumin und 0,1 % DMSO bei 37 °C in Anwesenheit von 0, 1, 5, 10 und 20 ng/ml an PDGF mit und ohne  $10^{-5}$  M Dimethylfumarat kultiviert.

Nach vorbestimmter Zeit wurden dem Kulturmedium 5  $\mu$ Ci an  $^3$ H-Thymidin zugesetzt und weitere 24 h inkubiert. Der Eibau wurde schließlich durch Zentrifugation, Entfernen des Überstandes, Waschen und schließlich Lyse der Zellen abgestoppt. Der Einbau an  $^3$ H-Thymidin wurde schließlich durch Bestimmen der Radioaktivität in den Lysaten in einem Flüssig-Szintillisationsgerät im Vergleich zur Kontrolle bestimmt. Die Ergebnisse sind in Fig.2 als Prozentuale Werte gegenüber der Kontrolle (100 %) gezeigt. Ersichtlich Erhöht der Zusatz von PDGF den  $^3$ H-Thymidineinbau und somit die Proliferation der Zellen, wogegen diese Erhöhung bei Zusatz von Dimethylfumarat signifikant gesenkt ist.

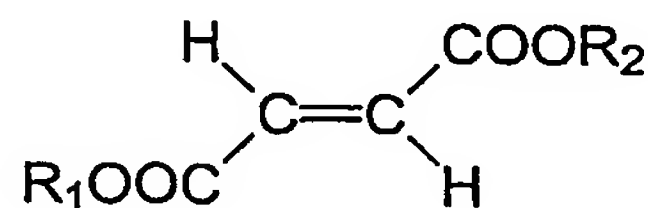
Anmelder: Fumapharm AG

Anwaltsakte: 48 327 V

### Patentansprüche

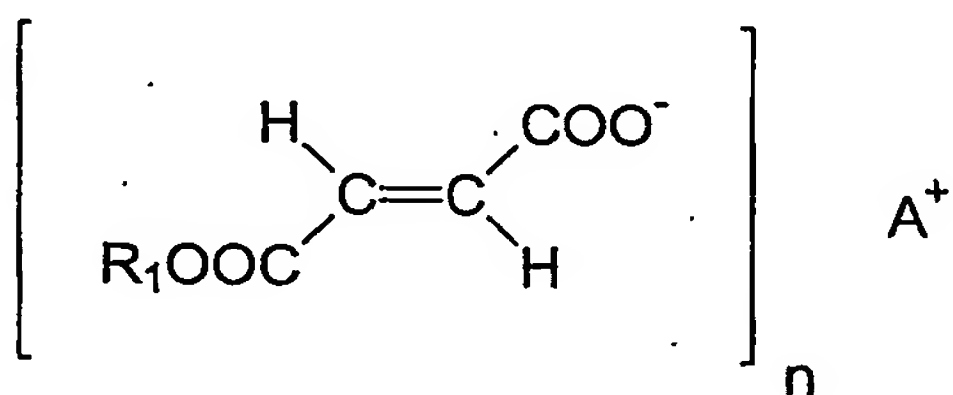
1. Verwendung von Fumarsäurederivaten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoalkylestersalzen, Fumarsäuremonoamiden, Monoamidofumarsäuresalzen, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, carbocyclischen und oxacarbo-cyclischen Oligomeren dieser Verbindungen sowie Mischungen derselben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Herzinsuffizienz, insbesondere der Links(herz)-insuffizienz; der Angina pectoris und in der unterstützenden Reperfusionstherapie.
2. Verwendung von Fumarsäurederivaten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoalkylestersalzen, Fumarsäuremonoamiden, Monoamidofumarsäuresalzen, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, carbocyclischen und oxacarbo-cyclischen Oligomeren dieser Verbindungen sowie Mischungen derselben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, insbesondere von allergischem, infek-tionsbedingtem, gemischtförmigem, Analgetika-bedingtem, berufsbedingtem oder anstrengungsbedingtem Asthma oder von Asthma cardiale.
3. Verwendung von Fumarsäurederivaten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoalkylestersalzen, Fumarsäuremonoamiden, Monoamidofumarsäuresalzen, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, carbocyclischen und oxacarbo-cyclischen Oligomeren dieser Verbindungen sowie Mischungen derselben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Hyperkeratose.

4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, bei der das Fumarsäurederivat ausgewählt ist aus einem oder mehreren Fumarsäuredialkylestern der Formel (I)



worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die jeweils gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen linearen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C<sub>1</sub>-24-Alkylrest oder einen C<sub>5</sub>-20-Arylrest bedeuten und diese Reste gegebenenfalls mit Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C<sub>1</sub>-4-Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sind.

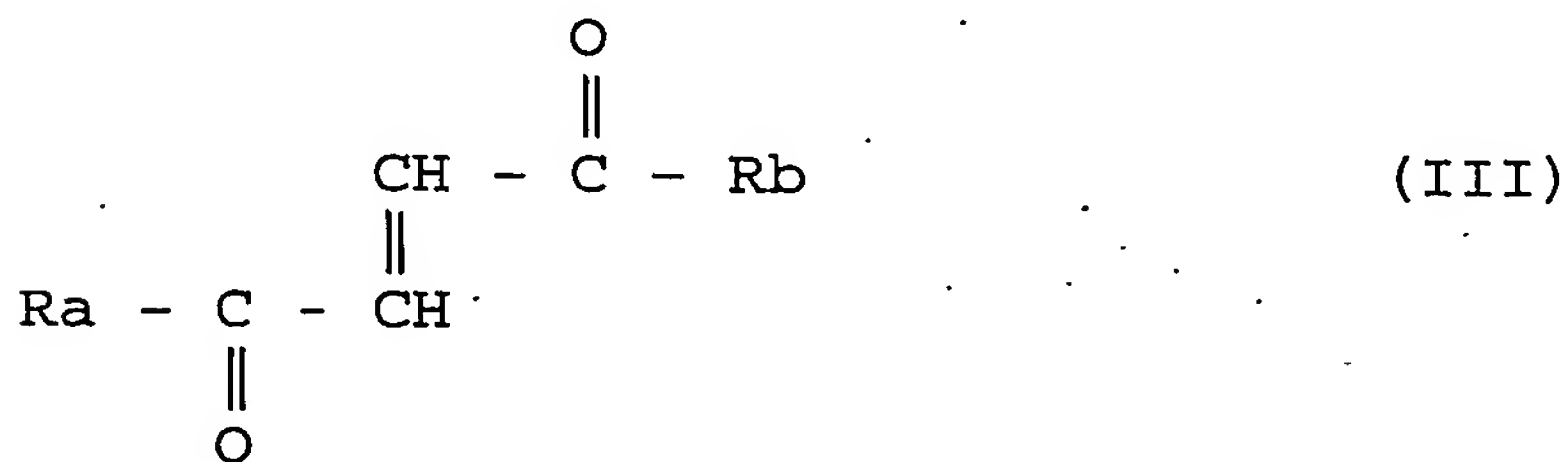
5. Verwendung gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, worin bei der das Fumarsäurederivat ausgewählt ist aus einem oder mehreren Fumarsäuremonoalkylester der Formel (II)



worin

- R<sub>1</sub> einen linearen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C<sub>1</sub>-24-Alkylrest oder einen C<sub>5</sub>-20-Arylrest bedeutet;
- A Wasserstoff, ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation oder ein physiologisch verträgliches Übergangsmetallkation, vorzugsweise ausgewählt unter Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> und Mn<sup>2+</sup>, bedeutet und
- n gleich 1 oder 2 ist und der Valenz von A entspricht.

6. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin das Fumarsäurederivat ausgewählt ist unter einer oder mehreren Verbindungen der Formeln (I) und (II) und Mischungen derselben.
7. Verwendung nach Anspruch 6, worin das Fumarsäurederivat ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus dem Fumarsäuredimethylester, Fumarsäurediethylester, Fumarsäuremethylethylester, Methylhydrogenfumarat, Ethylhydrogenfumarat, Calciummethyلفumarat, Calciummethyلفumarat, Magnesiummethyلفumarat, Magnesiummethyلفumarat, Zinkmethyلفumarat, Zinkethyلفumarat, Eisenmethyلفumarat, Eisenethyلفumarat und Mischungen derselben.
8. Verwendung gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, worin das Fumarsäurederivat ausgewählt ist aus einem oder mehreren Fumarsäureamiden der allgemeinen Formel (III)



in der

R<sub>a</sub> für OR<sub>3</sub> oder für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest -NH-CHR<sub>4</sub>-COOH steht, worin R<sub>3</sub> Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gegebenenfalls substituierter C<sub>1-24</sub>-Alkylrest, ein Phenylrest oder C<sub>6-10</sub>-Aralkylrest ist und R<sub>4</sub> eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist, und

R<sub>b</sub> für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest -NH-CHR<sub>5</sub>-COOH oder einen über eine Amidbindung gebundenen Peptidrest mit 2 bis 100 Aminosäuren steht, worin R<sub>5</sub> eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist, die zu R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sein kann.



9. Verwendung gemäß Anspruch 8, bei der die Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den Seitenketten von Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, Citrullin, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar und Me-Gly, bevorzugt Gly, Ala, Val, Ile, Leu und Me-Gly.
10. Verwendung nach Anspruch 8, worin es sich bei  $R_a$  um den Rest  $-OR_3$  und  $R_b$  um einen L-Aminosäurerest  $-NH-CHR_5-COOH$  oder einen Peptidrest handeln, wobei  $R_5$  die in Anspruch 8. angegebene Bedeutung hat.
11. Verwendung gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, worin es sich bei dem Fumarsäurederivat um ein carbocyclisches Oligomer, bestehend aus 2 bis 10 Fumarsäure-Einheiten als wiederkehrende Einheiten handelt, worin die Fumarsäure-Einheiten abgeleitet sind von Monomeren, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäure, Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoamiden, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, deren Salzen sowie Mischungen derselben.
12. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin die Alkylreste mit 1 bis 24 Kohlenstoffatomen ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus ~~Wasser-~~stoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl, 2-Methoxypropyl, 3-Methoxypropyl oder 2,3-Dimethoxypropyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl.
13. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel in für die orale, rektale, transdermale, dermale, ophtalmologische, nasale, pulmonale oder parenterale Applikation geeigneter Form vorliegt.

14. Verwendung nach Anspruch 13, worin das Arzneimittel in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulat, Trinklösungen, Liposomen, Nanopartikeln, Nanokapseln, Mikro kapseln, Mikrotabletten, Pellets oder Pulvern sowie in Kapseln oder Sachets gefülltem Granulat, in Kapseln oder Sachets gefüllten Mikrotabletten, in Kapseln oder Sachets gefüllten Pellets, in Kapseln oder Sachets gefüllten Nanopartikeln oder in Kapseln oder Sachets gefülltem Pulver vorliegt.
15. Verwendung nach Anspruch 14, worin das Arzneimittel in Form von Nanopartikeln, Mikropellets oder Mikrotabletten vorliegt, die ggf. in Sachets oder Kapseln abgefüllt sein können.
16. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 15, worin die festen oralen Dosiformen mit einer magensaftresistenten Beschichtung versehen sind.
17. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin das Arzneimittel eine Menge an Fumarsäurederivat(en) enthält, entsprechend 1 bis 500 mg Fumarsäure.

Anmelder: Fumapharm AG

Anwaltsakte: 48 327 V

### Zusammenfassung

In einem ersten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung von Fumarsäurederivaten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoalkylestersalzen, Fumarsäuremonoamiden, Monoamidofumarsäuresalzen, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, carbocyclischen und oxacarbocyclischen Oligomeren dieser Verbindungen sowie Mischungen derselben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Herzinsuffizienz, insbesondere der Links(herz)insuffizienz; der Angina pectoris und in der unterstützenden Reperfusionstherapie.

In einem zweiten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung von Fumarsäurederivaten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoalkylestersalzen, Fumarsäuremonoamiden, Monoamidofumarsäuresalzen, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, carbocyclischen und oxacarbocyclischen Oligomeren dieser Verbindungen sowie Mischungen derselben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, insbesondere von allergischem, infektiösem, gemischtförmigem, analgetikabedingtem, berufsbedingtem oder anstrengungsbedingtem Asthma oder von Asthma cardiale.

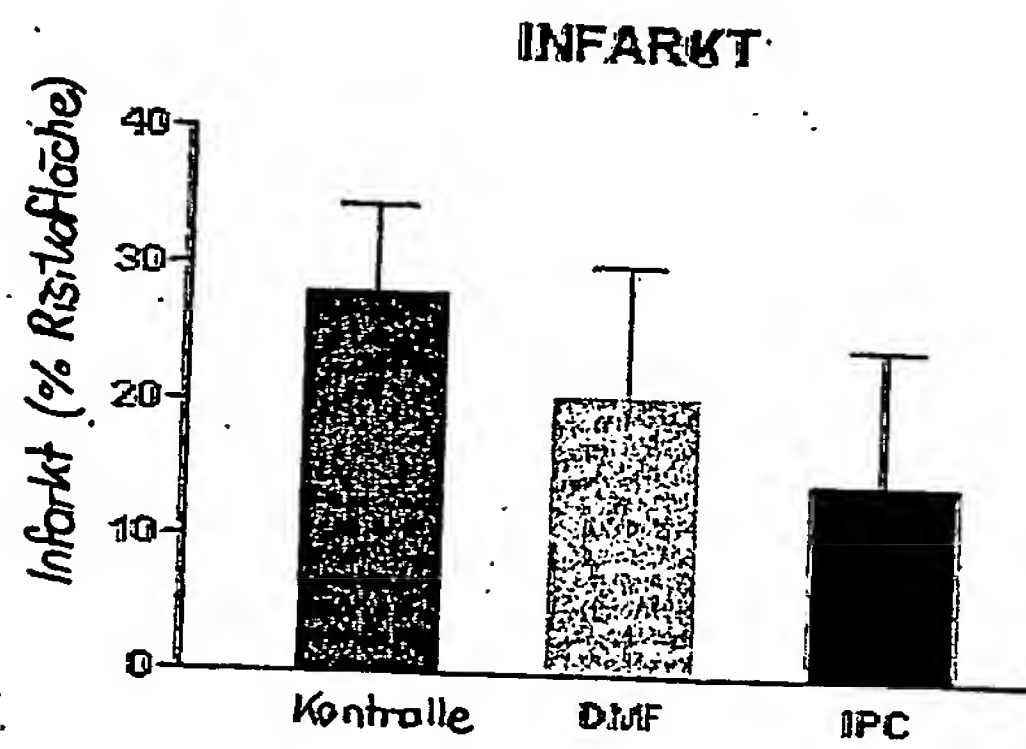
In einem dritten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung von Fumarsäurederivaten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoalkylestersalzen, Fumarsäuremonoamiden, Monoamidofumarsäuresalzen, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, carbocyclischen und oxacarbocyclischen Oligomeren dieser Verbindungen sowie Mischungen derselben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Hyperkeratose.

Anmelder: Fumapharm AG

Anwaltsakte: 48 327 V

### Zeichnungen

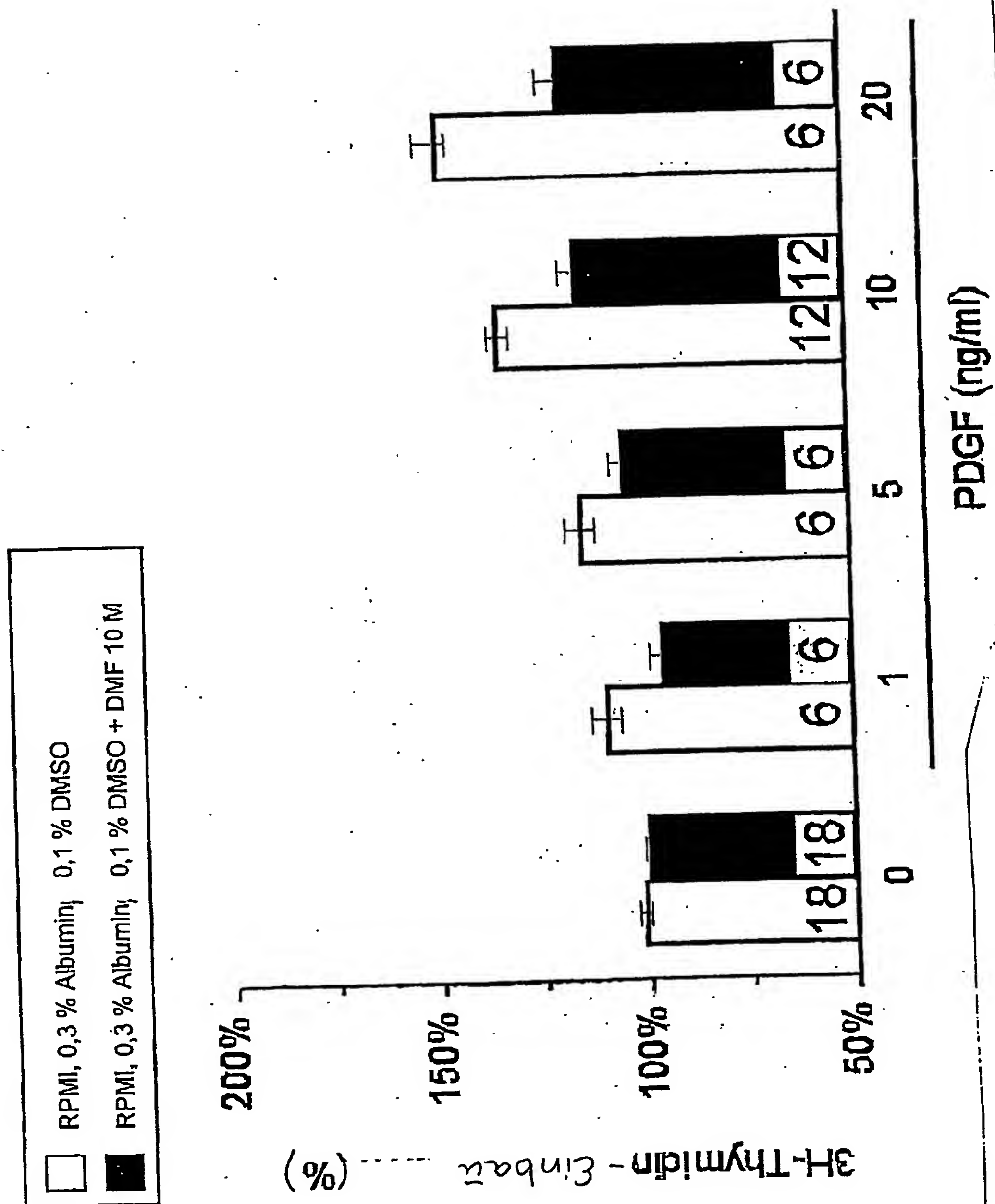
Fig. 1



Anmelder: Fumapharm AG

Anwaltsakte: 48 327 V

Fig. 2





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**